

論文審査の結果の要旨

氏名 Kietthubthew Suparp

口腔扁平上皮癌は世界中、特に発展途上国で、男女を問わずよく見られる悪性腫瘍である。タイでは男性の癌のうちで上位4番目に数えられているが、南部において発症頻度が高くなっている。この地域における口腔扁平上皮癌発症の危険因子として、生活様式、習慣、特に喫煙・飲酒・ビンロウ椰子噛みが挙げられる。しかしながら、実際に癌を発症するのは、これらの危険因子に暴露されている人の中でもごく一部である。従って、個々の人が持つ癌になり易さに関わる遺伝的背景が重要な役割を果たしていると考えられる。すなわち、喫煙による煙や他の有毒物質から発生する発癌物質や発癌物質前駆体を代謝する酵素の分解能、DNA損傷を修復する修復能、細胞周期のチェックポイント能が口腔扁平上皮癌発症に関与していると考えられ、これらを担う遺伝子の変異と口腔扁平上皮癌発症について研究したのが本論文である。

本論文は3つの部分から構成されている。第1部で研究全体の背景の説明と位置づけ、及び、調査研究対象集団のプロフィールが示されている。第2部は本論文の主要な部分であり研究成果が提示されている。第3部が全体のまとめに充当されている。

第2部は3章からなる。発癌物質の代謝・解毒関連酵素(XMEs) 遺伝子に関しては7遺伝子8多型(CYP1A1Ile462Val、CYP2E1 5'フランキング *PstI* 多型、MPO-463多型、GSTM1欠損、GSTT1欠損、GSTP1 Ile105Val、EPHX1 Try113His、EPHX1 His139Arg)について解析し、タイにおいてはこれらのXMEs 遺伝子多型で口腔扁平上皮癌発症感受性に関連するものは無いことを示した。次に、DNA修復遺伝子に関しては、5遺伝子9多型(XRCC1(Arg194Trp、Arg399Gln)、XRCC3 Thr241Met、XPD(exon6、Lys751Gln)、XPC(-PAT、exon15)、MGMT(Trp65Cys、Leu84Phe))を解析し、まずXRCC3 241Metを単独危険因子として同定した。これまで危険因子と考えられている3つの対立遺伝子座の多型の組み合わせ、XRCC3 241Met+XRCC1 194Trp+XPD exon6は危険度を有意に増加させることも示した。これらの3つの遺伝子は異なるDNA修復の経路に関与している。このことは、喫煙による煙や他の有毒物質から発生する発癌物質や発癌物質前駆体が誘発するDNA損傷には異なるタイプの損傷が存在することと対応し、これらの変異型を保有する口腔扁平上皮癌を発症しやすい個体では、環境毒の遺伝子損傷に対し、DNA修復が不十分となり癌化へとつながるとの解釈を提示することが出来た点は興味深い。一方、細胞周期チェックポイントp53のコドン72多型とタイの口腔扁平上皮癌のリスクに関しては関連性を否定した。

以上より、解毒・代謝関連酵素遺伝子、DNA 修復遺伝子、癌抑制遺伝子 p 5 3 を含む 1 3 遺伝子 1 8 多型について統合した検索をおこない、タイにおける口腔扁平上皮癌の発症危険多型として、DNA 修復に関連した XRCC1 194Trp、XRCC3 241Met、および XPD exon6 に注目すべきであることを示した点は高く評価された。本論文はタイ人集団における口腔扁平上皮癌の発症に関する最初の分子人類学的研究であり、DNA 修復遺伝子多型が重要な役割を果たしていることが初めて示した点は、今後の研究の方向性を示すもので重要と判断された。また、これら宿主の感受性遺伝子多型情報を用いることで、タイの口腔癌の早期診断に貢献するという社会への成果の還元にもつながるものと期待された。本研究を遂行する過程で得られた 1 3 遺伝子 1 8 多型のデータセットは、これからのタイにおけるヒトゲノム多様性研究に資するところが大きいと高く評価された。

本論文は、Sriplung、Au、石田貴文との共著であるが、石田は指導教員として、Sriplung は統計解析指導者として、Au は実験指導者として加わっており、本論文の実験・解析は論文提出者が終始主体となっておこないその論文への寄与は十分と判断される。したがって、博士(理学)の学位を授与できると認める。